

学位論文審査結果の要旨
(課程博士用)

氏名 (学籍番号)	土井 捺実 (1931003)		
学位論文 題目	ゲノムストレス応答性に細胞分裂方向を制御するRhoGDIβの研究		
主査	職・氏名 教授・達家 雅明	副査	職・氏名 教授・齋藤 靖和
副査	職・氏名 教授・菅 裕	副査	職・氏名 准教授・吉野 智之
審査結果の要旨 (1000字以内)			
<p>本研究では、細胞分裂方向を制御するシグナルスイッチ調節分子RhoGDIβの生理的な役割に注目した。特に、ゲノムストレス応答性に3型カスパーゼの働きによって発現するN末切断産物ΔN-RhoGDIβの標的化を目指した創薬研究を行った。</p> <p>第1章では、緒言を述べる。第2章では、上皮がんHeLa細胞を用いた解析により、紫外線照射が、生存細胞の分裂方向異常を誘発することについて述べる。第3章では、この異常が、ΔN-RhoGDIβの発現と関係しており、その発現によるCdc42阻害効果が分裂方向異常誘発の原因である可能性について言及する。また、RhoGDIβ発現の遺伝子操作によるノックダウンが異常阻止に繋がることを見つけており、第4章では、RhoGDIβ発現を抑制するアスコルビン酸誘導体の探索結果が示される。アスコルビン酸と15種類の誘導体について、HeLa細胞を用いた定量的qRT-PCR法と免疫プロット法により、脂溶性誘導体のひとつである2-O-octadecylascorbic acid (2-OctadecylAA) が、RhoGDIβ発現抑制、ひいては、ΔN-RhoGDIβの発現抑制に繋がる候補化合物として発見される。紫外線誘発分裂方向異常は、2-OctadecylAA処理により抑制されることも確認される。第5章では、RhoGDIβ発現を抑制する天然物素材の探索が実施されて、化粧品素材天然物ライブラリーから105種類の素材から12種類の候補素材をピックアップすることに成功する。この内、RhoGDIβ発現抑制効果が高かったアッケシソウに注目して、第6章では、ヒト皮膚扁平上皮組織の細胞分裂方向に対する効果について調べられる。その結果、アッケシソウ抽出液は、試験管内での皮膚扁平上皮分化モデルにおいて、再構成基底膜 (マトリゲル) 上での細胞分裂の紫外線照射によって生じた異常を抑制し、また同時に、皮膚扁平上皮の重層構造形態異常が減少させることを示す。第7章では、RhoGDIβ発現を抑制することによるΔN-RhoGDIβの標的化を目指した創薬についての本研究の総括を述べる。</p> <p>紫外線などのゲノムストレスによって生じる上皮組織の細胞分裂方向異常と、その結果生じる組織構築や恒常性の乱れが、RhoGDIβ発現抑制により防御可能であり、実際にスクリーニングにより幾つかの有効な創薬候補を見つけたことは、今後、化粧品や医薬品の開発分野における貢献が期待出来る。よって審査員一同が協議の結果、本論文は、博士 (生命システム科学) の学位に値するものと認められる。</p>			